



(最終講義) 東京女子医大から発信した女性医療

著者名	太田 博明
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	80
号	9
ページ	259-270
発行年	2010-09-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/28806

最終講義

東京女子医大から発信した女性医療

東京女子医科大学医学部産婦人科学

オオタ ヒロアキ
太田 博明

(受理 平成22年5月31日)

Lecture

Women's Health-oriented Studies from Tokyo Women's Medical University

Hiroaki OTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A summary of the findings that emerged from studies conducted on women's health at the Tokyo Women's Medical University is given, taken from the final lecture.

Prevention of bone mass decrease after menopause, in addition to acquisition of the greatest possible bone mass during the younger years are considered critically important in preventing osteoporosis.

One of our studies involving young Japanese women aged 12 to 30 years old, set out to determine the optimal time for interventions for bone mass acquisition by clarifying the time for acquisition of peak bone mass in these individuals. The age-specific distribution of lumbar and femoral bone mineral density (BMD) values and bone metabolic markers demonstrated for the first time that peak bone mass is acquired in Japanese women at around 18 years of age, suggesting the need for intervention by that time. Furthermore, body weight has the greatest impact of all factors, influencing body bone mass acquisition and represents a likely target for intervention.

Another study looked at the heritability for lumbar BMD among three-generation family members in which the heritability was calculated at 0.56 before menarche and 0.60 after menarche, demonstrating that while genetic factors appear to have a greater role than environmental factors, environmental factors do indeed have a role in determining lumbar BMD. This suggests the importance of modifying lifestyle factors and the fact that familial heritability becomes far less noticeable when they are two generations apart. It also suggests that since younger candidates have a better chance for intervention, consideration needs to be given to when it is best to intervene with candidates, before and after menarche or menopause, during which estrogen secretion varies greatly.

Key words: women's health, osteoporosis, peak bone mass, lifestyle factor

はじめに

わが国の女性は24年間にわたり世界一の長寿をほこっており、直近の報告では平均寿命は86.44歳となった。しかし、それは生命量としてのものであって、必ずしも健康長寿、すなわち生命の質が獲得されているものではない。若年女性では“やせ”が問題視されているが、節制している女性も中年以降、偏食・過食・運動不足など昨今の生活習慣の揺るぎ

から、代謝性疾患を含む各種生活習慣病が悪性腫瘍とともに生活の質や生命予後を脅かす重大疾患となっており、2008年4月から国家的施策としてメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Met-s) 対策に取り組んでいる。

わが国では少子高齢社会となり、更年期世代といわれる45歳以降の女性人口は約3,400万人にものほり、女性人口の52%を占めるに至っている。この

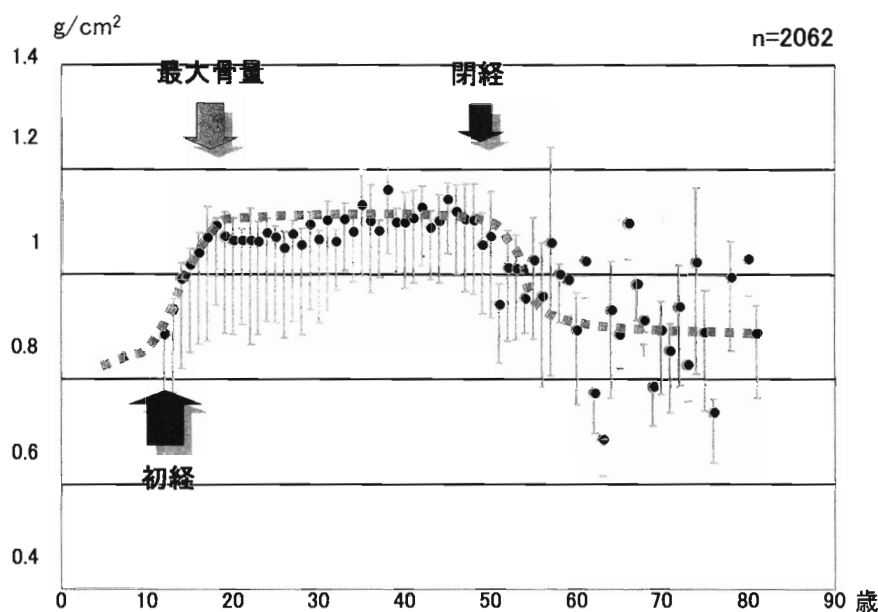


図1 女性における腰椎骨密度の獲得から喪失まで
大腿骨頸部骨密度と共に腰椎骨密度も18歳で最大骨量に到達した。

(文献4改変)

ような人口構成の中、産婦人科では少子化対策とともに高齢者対策にも対応すべく、生涯にわたる女性の健康支援を標榜し、社会的なニーズに対応している。

一方、医療界においても臓器別医療ではなく、全人的医療 (holistic medicine) の必要性が叫ばれているが、産婦人科は元来、生殖器を対象疾患としているものの、幼女期から老年期までライフステージに沿った医療を行っており、思春期外来から更年期・老年期外来と産婦人科医療の多様性は他科にはない、比類のないものである。なかでも産婦人科の女性医療は各ライフステージの縦割の医療を超えた女性のライフサイクルに沿ったトータルなヘルスケアを目指すものである。さらに、女性医療は各種イベントの発病者も一部には含まれるが、健康教育や予防医療・未病医療にも重点をおくものであり、他科における取り組みと異なるものであることもここで強調しておきたい。

筆者は本学に奉職して以来、女性医療の確立を目指し、教室員とともにわが国の女性医療のあり方と実践を発信してきた。そこで最終講義の原稿としては、当日の最終講義の中から、本学にて女性医療に対して行ってきた取り組みとその成果に集約して、記載させていただく。

1. 女性における最大骨量到達年齢の解明と骨量推移に関するベースラインデータの確立

骨粗鬆症の発症予防のためには閉経後に必発する骨量減少を防止することと、若年期に可能な限り高い最大骨量 (peak bone mass) を構築することが重要であると考えられている^{1)~3)}。そこで、本研究では日本人女性における骨量に関する年齢分布を求めることによって、最大骨量獲得時期を明らかにし、若年期におけるより効果的な介入時期を決定することを目的とした。

まず本研究では、12~84歳までの2,062例のボランティア女性に対して、米国 Hologic 社製 QDR-4500 による dual Xray absorptiometry (DXA) 法にて第2腰椎から第4腰椎骨密度 (bone mineral density: BMD) の平均値 (L2-4 BMD) を求め、分布図を得た (図1)。これらの集団の平均初経年齢は約12歳、平均閉経年齢は約50歳にて、日本人女性として平均的な集団であった。図1より思春期に骨量は高まり、約20歳で最大値に達し、40歳代前半までそれが持続し、閉経の前より低下することが判明した。そして初経以後の思春期と、閉経を中心とする更年期の骨量はミラーイメージであった。この図1は一研究から日本人女性の骨密度に関するベースラインデータを示すものとして、貴重な調査結果であった。

さらに2,062例の集団から12~30歳の1,322例を対象として、身長・体重とDXA法によりL2-4 BMD

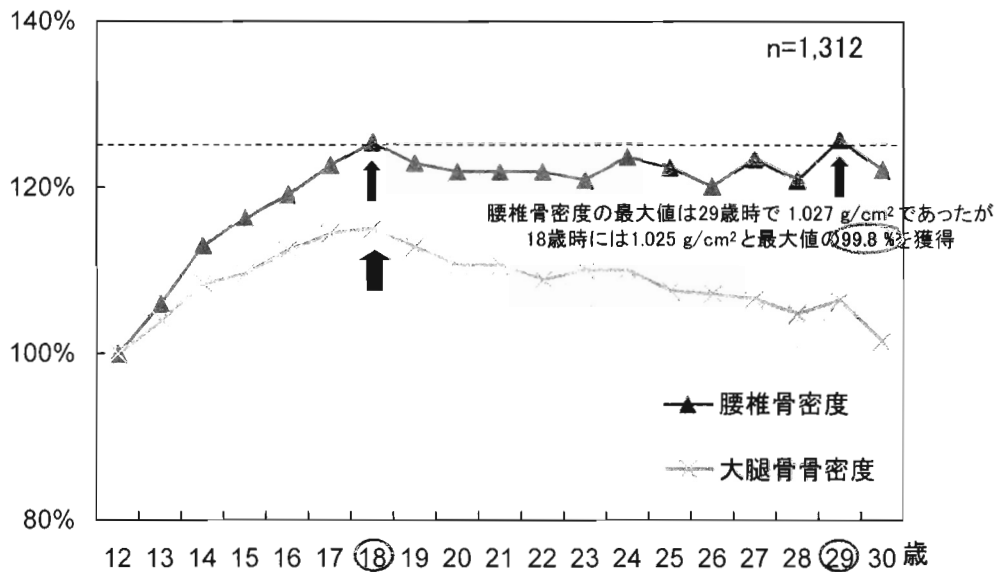


図2 若年女性における骨密度の年齢による推移
大腿骨骨密度および腰椎骨密度の最大値は18歳であった。

(文献4改変)

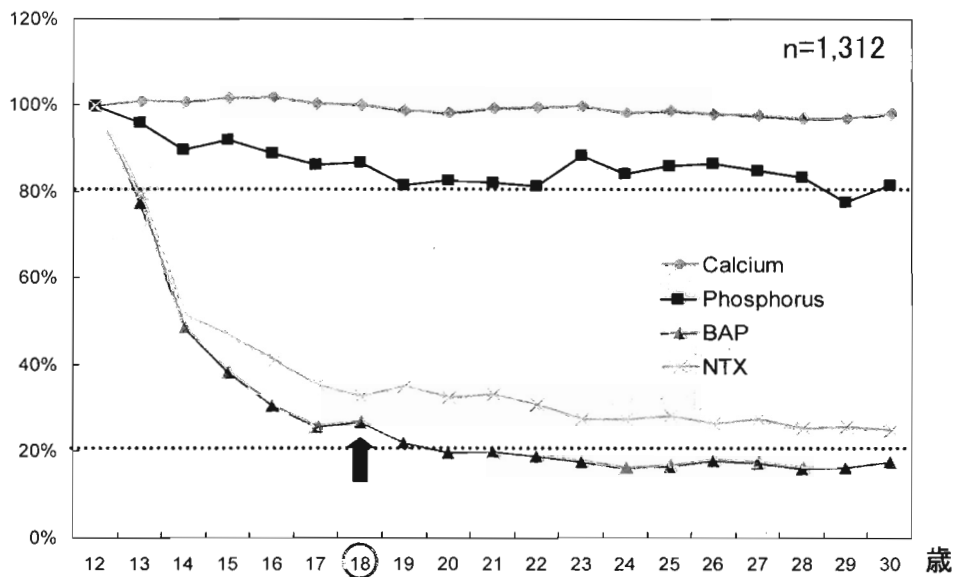


図3 若年女性における血清Ca、P、BAP、NTXの年齢による推移
Caは一定であったが、Pは緩やかに約-20%の低下を示した。またBAPとNTXの低下は18歳まで約-80%低下した。最大骨量値の獲得には18歳までに介入する必要がある。

(文献4改変)

と大腿骨頸部近位トータル骨密度 (Hip total BMD) を測定した。さらに血液パラメータとしてCa、Pおよび骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkalie phosphatase: BAP) および骨吸収マーカーとしてI型コラーゲン架橋N-テロペプチド (cross-linked N-telopeptide of type I collagen: NTX) を測定した。すべての測定値は年齢変化を除外するために12歳時の平均値を

100%として標準化の上、解析を行った。

Hip total BMDは18歳時に最大値 0.934 ± 0.116 g/cm² が得られ、一方L2-4 BMDは29歳時に最大値 1.027 ± 0.095 g/cm² が得られ、その99.8%が18歳時にすでに獲得されていた(図2)。また血清Ca値の年齢変化はほとんど認められず、血清p値は12~18歳の間に平均15.1%の低下を認めた。骨代謝マーカーのBAPとNTXについては12~18歳にかけて

表1 若年女性における L₂₋₄BMD に影響を与える説明変数

説明変数	12-18 歳 (n = 628)		19-30 歳 (n = 691)	
	標準偏回帰係数	p 値	標準偏回帰係数	p 値
体重	0.380	< .0001	0.391	< .0001
身長	0.144	0.0002		
NTX	- 0.132	< .0011		
BAP	- 0.115	0.0044	- 0.127	0.0003

ステップワイズ法による多変量解析を行った。

説明変数は身長・体重・Ca・P・BAP・NTX。Adjusted Coefficient of Determination (\hat{R}^2) は 12～18 歳は 0.312, 19～30 歳は 0.170。

12～18 歳では、身長・体重が大きく、BAP, NTX が小さいほど、19～30 歳では、体重が大きく、BAP が小さいほど、骨密度に正の影響を与えた。

(文献 4 改変)

表2 若年女性における Hip total BMD に影響を与える説明変数

説明変数	12-18 歳 (n = 628)		19-30 歳 (n = 691)	
	標準偏回帰係数	p 値	標準偏回帰係数	p 値
体重	0.410	< .0001	0.368	< .0001
身長	0.116	0.0039		
NTX	- 0.083	0.0209		
BAP			- 0.190	< .0001

ステップワイズ法による多変量解析を行った。

説明変数は身長・体重・Ca・P・BAP・NTX。Adjusted Coefficient of Determination (\hat{R}^2) は 12～18 歳は 0.248, 19～30 歳は 0.169。

12～18 歳では、体重・身長が大きく、NTX が小さいほど、19～30 歳では、体重が大きく、BAP が小さいほど、骨密度に正の影響を与えた。

(文献 4 改変)

低下を続け、その間の平均低下率はそれぞれ 73.3%, および 67.6% であった。しかし、BAP と NTX は 18 歳以降、30 歳までは大きな変化を示さなかった (図 3)。

Hip total および L₂₋₄ BMD および各々の骨塩量、骨面積の説明変数として最も関与する因子は多変量解析により骨格パラメータの身長と体重であることが判明し、中でも体重の関与が特に顕著であった (表 1 および表 2)。

身長および体重の骨格パラメータ、初経後のエストロゲン曝露期間、および Ca 代謝に関して得られた結果などとの照合により、Hip total および L₂₋₄ BMD は思春期後半の 18 歳時に最大量が獲得されることが本研究⁴⁾から初めて明らかにされた。加えて、骨代謝マーカーである BAP, NTX の亢進は 18 歳にて鎮静化することからも 18 歳が最大骨量獲得年齢であることをサポートするものであった。

以上より、日本人女性における最大骨量は 18 歳時に獲得されるということが初めて示された。このこ

とは最大骨量獲得のための効果的な介入時期は少なくとも 18 歳までであり、骨量獲得に最も影響を与える因子は体重であることから、骨密度獲得には体重の管理が重要であることが判明した。さらに体重の具体的管理法として、各年代における骨量獲得のための至適体重を現在検討中である。

以上の本研究は、わが国の骨粗鬆症領域における今後のベースラインデータとなる極めて重要な研究報告として、専門学会等においても高く評価されている。

2. 骨量およびライフスタイルからみた骨粗鬆症における家族要因—2 世代および 3 世代の検討から—

1) 家族要因の背景

BMD は 1～4 歳と 12～17 歳の 2 つの時期に増加し、思春期にスパークがみられることが報告⁵⁾⁶⁾されている。若年期の BMD に対する、栄養素の摂取量や身体活動の介入の成果はすでに review として報告⁷⁾されており、栄養素ではカルシウム摂取^{8)～11)}が、

表3 女子生徒と母親の背景情報

パラメータ	(平均値 ± SD)		母親 (n = 387)
	女子生徒 初経前 (n = 49)	初経後 (n = 338)	
腰椎 BMD (g/cm ²)	0.81 ± 0.08	0.94 ± 0.12	1.02 ± 0.13
出生時体重 (g)* ¹	3013.5 ± 422.8	3055.9 ± 431.7	3037.8 ± 415.9
出生時週数 (週)* ²	38.8 ± 2.0	39.1 ± 1.9	39.7 ± 1.7
初経年齢 (歳)* ³	—	11.9 ± 1.2	12.5 ± 1.2
身長 (cm)	152.4 ± 7.1	157.1 ± 5.4	158.1 ± 4.7
体重 (kg)	39.7 ± 5.4	49.0 ± 6.9	52.8 ± 7.5
BMI (kg/m ²)	17.0 ± 1.4	19.8 ± 2.4	21.1 ± 3.0
エネルギー摂取量 (kcal/日)	1965.4 ± 466.0	2025.2 ± 570.1	1952.4 ± 478.6
Ca 摂取量 (mg/日)	573.7 ± 238.6	596.6 ± 268.7	581.4 ± 210
ビタミン D 摂取量 (μg/日)	7.0 ± 4.0	7.1 ± 4.4	7.5 ± 3.9
ビタミン K 摂取量 (μg/日)	278.7 ± 148.8	274.5 ± 145.2	324.4 ± 161.3
運動回数 (回/月)	11.6 ± 10.1	8.4 ± 9.8	6.6 ± 9.2
運動時間 (時間/月)	17.3 ± 22.3	12.3 ± 18.0	6.8 ± 11.8
運動強度最大値* ⁴	1.80 ± 1.31	1.32 ± 1.28	0.99 ± 1.05

*¹: 初経前, n = 48; 初経後, n = 298; 母親, n = 312.

*²: 初経前, n = 47; 初経後, n = 277; 母親, n = 284.

*³: 初経後, n = 338; 母親, n = 383.

*⁴: 運動強度: 1 = のんびり; 2 = 息が弾む程度; 3 = 激しく.

女子生徒を初経の前後により分け, 母親とともに背景情報を示した.

(文献 18 より)

身体活動では荷重的な運動の励行が高 BMD の獲得に重要^{12)~14)}であるとされている. またこれらの栄養摂取と運動の励行の相乗効果も報告¹⁵⁾されている. 一方で, BMD は遺伝的な影響も受け, 家族間の相関性は高い¹⁶⁾¹⁷⁾とされている. そのため, 遺伝と環境の両者を併せた BMD の管理が必要である. しかし, 少なくともわが国においては, 遺伝的要因とライフスタイルの両者を併せた評価は行われていない.

若年期における PBM を高める試みは骨粗鬆症発症予防において最重要課題とされている. しかしながら, わが国においては若年期の対応を含めて, 母子 2 世代, さらに祖母を加えた 3 世代からの家族要因による骨の健康を守る意義については明らかにされていない. そのような中で今般, 母子による 2 世代¹⁸⁾, さらに血縁・同居関係にある祖母をまじえた 3 世代¹⁹⁾における骨密度およびライフスタイルに対する家族要因につき検討を行った.

2) 母子間における骨量およびライフスタイルの相関性

我々の母子間の調査研究¹⁸⁾では女子中学・高校に通学する 12~18 歳までの女子生徒およびその母親, 387 ペアを対象とした. 調査を実施した対象者の背景を表 3 に示す. 女子生徒の年齢は 14.6 ± 1.8 歳であ

り, 初経前の女子生徒は 12.8 ± 1.0 歳 (n = 49), 初経後のそれは 14.8 ± 1.7 歳 (n = 338) であった. また母親の年齢は 46.1 ± 4.0 (36~56) 歳であった. 初経前後では BMD, 身長・体重, 運動習慣の回数, 運動強度最大値に有意差 (p < 0.05) が認められた. 女子生徒の出生時体重には有意差は認められなかったが, 出生時週数および初経年齢の平均値は女子生徒の値が母親に比較して有意に (p < 0.001) 小さかった. 血清のカルシウム, リンに異常値はなかった.

母子間での各パラメータの間の相関性を初経発来の有無により表 4 に示す. BMD は初経前後のいずれも母子間で有意な相関 (r = 0.048, p < 0.0001) が認められた. 初経前の対象では身長, BMD, 総エネルギー摂取量, ビタミン D および K 摂取量が母子間で有意な相関 (p < 0.05) を示した. 一方, 初経後の対象とその母では出生時週数を除く, 全ての項目で有意な相関が確認された.

女子生徒および母親の BMD に対する関連因子を見出すために, 他のパラメータとの単回帰解析結果を表 5 に示す. 初経前の対象では自身の初経年齢, 身長, 体重, 運動の週数, 時間, 運動の強さが BMD と有意な相関 (p < 0.05) を示した. 出生時の体重, 回数および食習慣における栄養素摂取量は BMD と

表4 女子生徒と母親における各パラメータの相関性

パラメータ	初経前の女子生徒-母親 (n = 49)		初経後の女子生徒-母親 (n = 338)	
	R	P	R	P
腰椎 BMD-SD	0.284	0.048	0.301	< 0.001
出生時体重 (g)	0.029	0.863	0.286	< 0.001
出生時週数 (週)	0.166	0.356	0.100	0.149
初経年齢 (歳)	—	—	0.298	< 0.001
身長-SD	0.458	0.001	0.498	< 0.001
体重-SD	0.114	0.435	0.240	< 0.001
BMI-SD	- 0.050	0.731	0.259	< 0.001
エネルギー摂取量 (kcal/日)	0.489	< 0.001	0.323	< 0.001
Ca 摂取量 (mg/日)	0.261	0.071	0.387	< 0.001
ビタミン D 摂取量 (μg/日)	0.686	< 0.001	0.458	< 0.001
ビタミン K 摂取量 (μg/日)	0.577	< 0.001	0.407	< 0.001
運動回数 (回/月)	0.131	0.371	0.143	0.009
運動時間 (時間/月)	- 0.015	0.918	0.163	0.003
運動強度最大値*	0.041	0.779	0.139	0.011

SD: 各年齢から算出された標準偏差値。

*運動強度: 1 = のんびり; 2 = 息が弾む程度; 3 = 激しく。

女子生徒と母親における各パラメータの相関性を初経の前後で分けて検討した。初経後の方が有意関係を示すパラメータが多かった。(文献18より)

表5 女子生徒と母親における BMD との相関性

パラメータ	初経前 (n = 49)				初経後 (n = 338)			
	女子生徒		母親		女子生徒		母親	
	R	P	R	P	R	P	R	P
出生時体重 (g)	0.278	0.056	0.222	0.174	0.065	0.261	- 0.059	0.332
出生時週数 (weeks)	0.136	0.363	- 0.025	0.888	- 0.011	0.850	- 0.026	0.688
初経年齢 (years)	—	—	- 0.143	0.327	- 0.195	0.000	- 0.101	0.066
身長-SD	0.561	< 0.001	- 0.029	0.841	0.323	< 0.001	0.163	0.003
体重-SD	0.544	< 0.001	0.103	0.480	0.433	< 0.001	0.186	0.001
BMI-SD	0.214	0.141	0.047	0.746	0.292	< 0.001	0.117	0.031
エネルギー摂取量 (kcal/日)	0.080	0.584	0.051	0.727	- 0.078	0.155	0.099	0.071
Ca 摂取量 (mg/日)	- 0.026	0.862	- 0.122	0.403	0.058	0.286	0.078	0.153
ビタミン D 摂取量 (μg/日)	0.175	0.229	0.007	0.960	- 0.011	0.842	0.075	0.168
ビタミン K 摂取量 (μg/日)	0.059	0.687	- 0.069	0.637	0.007	0.899	0.037	0.504
運動回数 (回/月)	0.021	0.889	- 0.037	0.802	0.133	0.015	0.025	0.649
運動時間 (時間/月)	0.144	0.323	- 0.110	0.453	0.146	0.007	0.016	0.774
運動強度最大値*	0.166	0.255	- 0.101	0.490	0.191	0.000	0.053	0.333

SD: 各年齢から算出された標準偏差値。

(文献18より)

*運動強度: 1 = のんびり; 2 = 息が弾む程度; 3 = 激しく。

女子生徒と母親における各パラメータと BMD との相関性を示した。

相関を示さなかった。

以上の結果から、初経前の女子生徒の BMD に対する説明候補因子として、母親の BMD、自身の身長・体重 [身長と体重は年齢の影響を受けるので、標準偏差(standard deviation: SD)で表示した]を、また初経後の BMD に対する説明候補因子として、母親の BMD、自身の初経年齢、身長 SD、体重 SD、運動回数、運動時間、運動の強さを抽出し、ステッ

プワイズ法による多変量解析を実施した。初経前の女子生徒の BMD には母親の BMD ($R^2=0.069$, $p=0.033$), 自身の身長 ($R^2=0.199$, $p<0.001$) が独立して影響した(model $R^2=0.340$, 表 6)。初経後の BMD には母親の BMD ($R^2=0.073$, $p<0.001$), 自身の初経年齢($R^2=0.020$, $p=0.001$), 身長($R^2=0.022$, $p<0.001$), 体重 ($R^2=0.081$, $p<0.001$), 運動の強さ ($R^2=0.015$, $p<0.045$) が独立して影響することが確

表6 女子生徒の骨密度への影響因子

パラメータ	estimate	p	R ²	Model R ²
(1) 初経前の女子生徒				
女子生徒：身長-SD	0.287	0.001	0.199	0.340
母親：BMD-SD	0.244	0.033	0.069	
(2) 初経後の女子生徒				
女子生徒：初経年齢, 1 year ↑	- 0.121	0.001	0.020	0.372
女子生徒：身長-SD, 1 SD ↑	0.177	< 0.001	0.022	
女子生徒：体重-SD, 1 SD ↑	0.351	< 0.001	0.081	
女子生徒：運動強度最大値				
moderate/light	0.283	0.045	0.015	
vigorous/moderate	0.123			
母親：BMD-SD, 1 SD ↑	0.294	< 0.001	0.073	

SD：各年齢から算出された標準偏差値。

女子生徒のBMDへの影響因子を初経の前後で分けて、ステップワイズ法による多変量解析を施行した。
(文献18より)

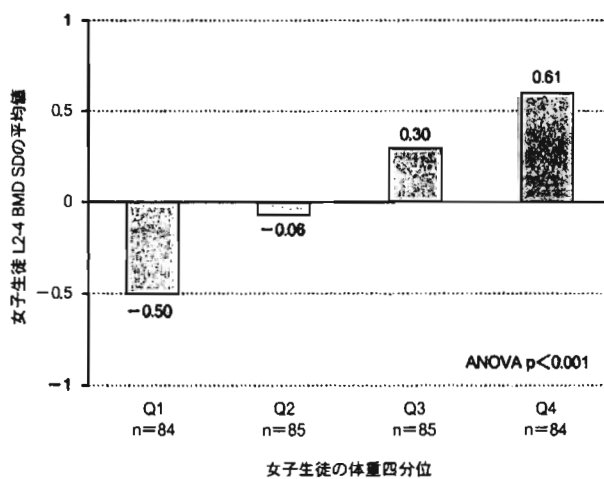


図4 体重の四分位区分による平均BMD SD値
体重が軽い第1と第2区分では、BMD SD値はマイナスを示した。
(文献18より)

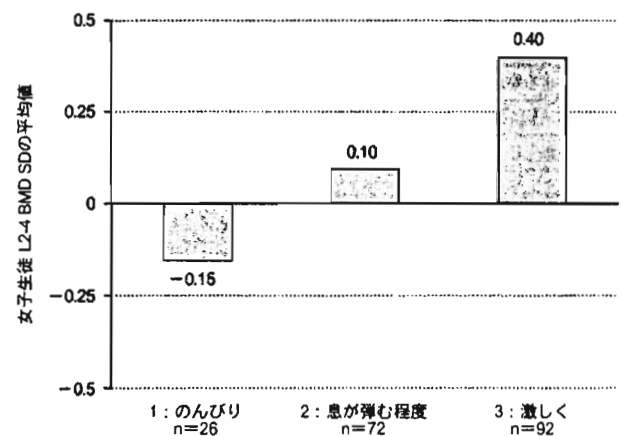


図5 運動強度区分による平均BMD SD値
運動強度が「のんびり」では、BMD SD値はマイナスを示した。
(文献18より)

認められた(表6)。上記モデル全体でのR²は0.372であった。

さらに、初経後の女子生徒における体重および運動の強さとBMDとの関係を探るために、四分位解析による体重の4カテゴリー区分によるBMDの平均値を図4に示した。BMDの平均値は四分位3, 4が正の値を示し、四分位4が最も大きかった。加えて、運動強度の最大値のカテゴリー区分とBMDの平均を図5に示した。2：息が弾む程度および3：激しく、の回答が得られたグループのBMDが正であり、3が最も高いBMDを示した。

3)母子間における骨密度の相関性に関する遺伝率
BMDの遺伝率は40～80%とする報告があり、一定していないが、いずれにしろ影響度は大きい²⁰⁾²¹⁾

とされている。他のいくつかの研究では、子供と母親のBMDに有意な正相関が報告^{22)～24)}されているが、Boundsら²⁵⁾の研究では、僅かに有意な相関を認めるに過ぎなかった。さらに母親のトータル骨塩量やBMDは身長、体重、年齢、性を含めた他の変数を考慮すると、子供のトータル骨塩量やBMDを予測する多変量モデルにおいて有意でなかったという。しかしながら、身長・体重を含めたこれらの変数のいくつかもまた、遺伝的構成要素を有する²⁶⁾とされている。

なお、我々の報告¹⁸⁾では初経前後とも母親のBMDは女子生徒のBMDと有意に相関した。初経前のRは0.284、初経後のRは0.301であり、初経前後での影響度はほぼ等しいものと想定された。これまでRunyanらの報告¹⁷⁾では母子間の腰椎BMDの遺伝

表7 女子生徒、母親、祖母の背景情報

パラメータ	女子生徒 (n = 339)	母親 (n = 339)	祖母 (n = 34)	ANOVA p
年齢 (歳)	14.8 ± 1.7	46.4 ± 4.0	71.9 ± 4.5	< 0.001
身長 (cm)* ¹	157.1 ± 5.4	158.0 ± 4.7	151.2 ± 5.9	< 0.001
体重 (kg)* ¹	49.0 ± 6.9	53.0 ± 7.6	52.3 ± 7.9	< 0.001
BMI (kg/m ²)* ¹	19.8 ± 2.4	21.1 ± 3.0	22.9 ± 3.4	< 0.001
出生時体重 (g)* ²	3,054.3 ± 431.9	3,047.0 ± 432.9	2,810.6 ± 361.6	0.290
出生時週数 (週)* ³	39.1 ± 1.9	39.8 ± 1.5	37.2 ± 3.6	< 0.001
初経年齢 (歳)* ⁴	11.9 ± 1.2	12.5 ± 1.2	13.5 ± 1.1	< 0.001
腰椎 BMD (g/cm ²)	0.94 ± 0.12	1.02 ± 0.13	0.82 ± 0.16	< 0.001
運動回数 (回/月)	8.5 ± 9.9	6.7 ± 9.3	9.2 ± 10.9	0.041
運動時間 (時間/月)	12.4 ± 18.0	7.1 ± 12.3	7.7 ± 12.3	< 0.001
運動強度最大値* ⁵	1.3 ± 1.3	1.0 ± 1.1	0.9 ± 0.8	< 0.001
朝食欠食回数 (回/週)	0.5 ± 1.3	0.6 ± 1.5	0.5 ± 1.7	0.712
エネルギー摂取量 (kcal/日)	2,024.6 ± 569.4	1,949.4 ± 482.2	1,903.0 ± 569.9	0.122
Ca 摂取量 (mg/日)	596.9 ± 268.4	581.5 ± 215.7	672.7 ± 215.7	0.111
ビタミン D 摂取量 (μg/日)	7.1 ± 4.4	7.5 ± 3.9	12.5 ± 7.0	< 0.001

*¹: 母親, n = 338; 祖母, n = 33.*²: 女子生徒, n = 299, 母親, n = 274; 祖母, n = 8.*³: 女子生徒, n = 278, 母親, n = 250; 祖母, n = 5.*⁴: 母親, n = 335, 祖母, n = 33.*⁵: 運動強度: 1. のんびり; 2. 息がはずむ程度; 3. 激しく.

3 世代における出生時体重, 朝食の欠食回数, Ca 摂取量には有意差は認められなかった.

(文献 19 より)

率は 0.70 となっている。遺伝率は $R \times 2$ で近似するため、今回の結果で計算すると、遺伝率は初経前で 0.56, 初経後で 0.60 となり、我々の報告¹⁸⁾においてもほぼ類似した影響があるものと考えられた。

4) 母子間のライフスタイルの相関性に関する考察
ライフスタイルに関しては、初経前においては栄養素におけるビタミン D, K の摂取量だけが母子間で相関し、運動習慣は相関しなかった。また、これらはいずれも BMD とは相関しなかった。一方で初経後では、食習慣、運動習慣の全ての項目が母子間での相関を認めた。しかし、BMD と相関したものは運動習慣のみであり、食習慣より運動習慣の方が BMD により影響を与えるものと推定された。

また、カルシウム摂取量は BMD に影響しなかった。女子生徒のカルシウムの平均摂取量は 593.7 mg/日であったが、カルシウム摂取の有用性を示唆する報告^{8)~11)}と比較し低値であった。Kelly らの報告²⁷⁾では、カルシウムの有用性は身体活動のような遺伝や環境の影響を有する体格において役割を果たすとしており、運動量が多いと推定される我々の対象では影響が少ないのかもしれない。

そして、食習慣および運動習慣は BMD に対して相互に影響を及ぼし合っていることから、我々の研

究対象の栄養環境からいうと、ほぼ充足下にあると考えられるため、運動習慣の方が BMD により強い影響を及ぼした可能性が考えられる。

5) 家族 3 世代の骨密度とライフスタイルの相関性
我々の研究¹⁹⁾では、被験者として女子生徒-母親の 339 例の組み合わせ、女子生徒-母親-祖母(平均年齢 71.9 ± 4.5 歳)のいずれも血縁関係にある 34 例の組み合わせが選出された(表 7)。3 世代における出生時体重、朝食の欠食回数、エネルギー摂取量、カルシウム摂取量には有意差は認められなかった。3 世代間の各パラメータの相関性を表 8 に示した。女子生徒と母親との間においては、出生時週数を除き、各パラメータで有意な相関が確認された。一方で、母親と祖母との間で有意な相関が認められたパラメータは身長および体重の SD 値のみであった。女子生徒と祖母との間には有意な相関が認められたパラメータはなかった。

各世代での BMD とライフスタイルとの関連性を検討した結果を表 9 に示す。女子生徒では運動の回数、時間、強度が BMD と有意に相関し、母親では運動の時間と強度が有意に相関した。一方で、祖母では骨密度に有意に相関するライフスタイルのパラメータは見出せなかった。

表 8 世代間のパラメータの相関性

パラメータ	女子生徒-母親 (n = 339)		母親-祖母 (n = 34)		女子生徒-祖母 (n = 34)	
	R	p	R	p	R	p
身長-SD	0.498	< 0.001	0.602	< 0.001	0.178	0.321
体重-SD	0.240	< 0.001	0.362	0.039	0.296	0.095
腰椎 BMD-SD	0.302	< 0.001	0.243	0.166	0.029	0.870
出生時週数 (週)	0.278	< 0.001	- 0.360	0.428	- 0.405	0.368
初経年齢 (歳)	0.105	0.132	0.500	0.391	0.866	0.333
出生時週数 (週)	0.299	< 0.001	0.326	0.064	- 0.039	0.828
運動回数 (回/月)	0.147	0.007	- 0.232	0.186	- 0.094	0.598
運動時間 (時間/月)	0.163	0.003	- 0.280	0.109	- 0.187	0.289
運動強度最大値*	0.135	0.013	- 0.316	0.069	- 0.181	0.307
朝食欠食回数 (回/週)	0.118	0.030	0.135	0.445	0.096	0.588
エネルギー摂取量 (kcal/日)	0.387	< 0.001	0.102	0.565	0.138	0.436
Ca 摂取量 (mg/日)	0.459	< 0.001	0.332	0.055	0.045	0.799

*：運動強度：1. のんびり；2. 息がはずむ程度；3. 激しく。

女子生徒と母親間は初経年齢を除き各パラメータは相関したが、母親と祖母間では身長と体重の SD 値のみ相関し、女子生徒と祖母間では、相関性を認めなかった。(文献 19 より)

表 9 各世代における BMD との相関因子

パラメータ	女子生徒 (n = 339)		母親 (n = 339)		祖母 (n = 34)	
	R	p	R	p	R	p
運動回数 (回/月)	0.133	0.014	0.102	0.059	- 0.036	0.841
運動時間 (時間/月)	0.146	0.007	0.121	0.026	- 0.112	0.527
運動強度最大値*	0.193	< 0.001	0.164	0.002	- 0.179	0.310
朝食欠食回数 (回/週)	- 0.011	0.846	- 0.041	0.456	- 0.150	0.398
エネルギー摂取量 (kcal/日)	0.058	0.285	- 0.026	0.632	0.060	0.735
Ca 摂取量 (mg/日)	- 0.010	0.849	- 0.033	0.547	0.219	0.214

*：運動強度：1. のんびり；2. 息がはずむ程度；3. 激しく。

女子生徒は運動の回数、時間、強度が BMD と相関したが、母親では運動の時間と強度のみが相関し、祖母では相関するライフスタイルパラメータは存在しなかった。(文献 19 より)

母親と祖母との BMD には有意な相関性はなかった。母親におけるその他の因子と祖母の BMD との相関を確認したところ、母親の身長 SD と祖母の BMD SD が有意に相関することが判った ($R = 0.478$, $p = 0.004$)。母親の身長を四分位で区分した際の祖母の骨密度 SD を図 6 に示した。母親の身長の $\text{mean} \pm \text{SD}$ は第一区分 152.0 ± 2.3 cm, 第二区分 156.6 ± 0.9 cm, 第三区分 159.6 ± 0.9 cm, 第四区分 163.8 ± 2.3 cm であり、最も低い第一区分では祖母の BMD SD はマイナスを示した。

家族内の娘-母-祖母を対象とした BMD とライフスタイルとの相関性については、娘-母の相関性は、母-祖母のそれよりも高いことが報告¹⁷⁾されている。また母が閉経前の母子は閉経後の母子よりも高い相関があるとの報告²⁸⁾もある。なお、我々のこれまでの研究¹⁸⁾でも、母と娘の骨密度は有意に相関し、かつ身

体活動や食習慣も有意に相関することを確認している。

さらに母子に加え、祖母の BMD を評価したが、母親と祖母、娘と祖母の間に有意な相関性は認められなかった。閉経後のエストロゲン低下は BMD 低下の主たる決定因子であることが報告²⁹⁾されており、家族内の相関性を上回る影響度を有する可能性が示唆された。また祖母では母子と異なり、ライフスタイルの因子が BMD に影響しなかった。エストロゲンの分泌とライフスタイルの相関性については報告³⁰⁾されており、思春期では身体活動、特に荷重的な運動が効果的といわれている。一方で、閉経期以降ではエストロゲンの補充下で荷重的な身体活動の BMD 増加効果が報告³¹⁾されている。

以上より、ライフスタイルによる介入はエストロゲン分泌のある閉経前までが望ましいことが想定さ

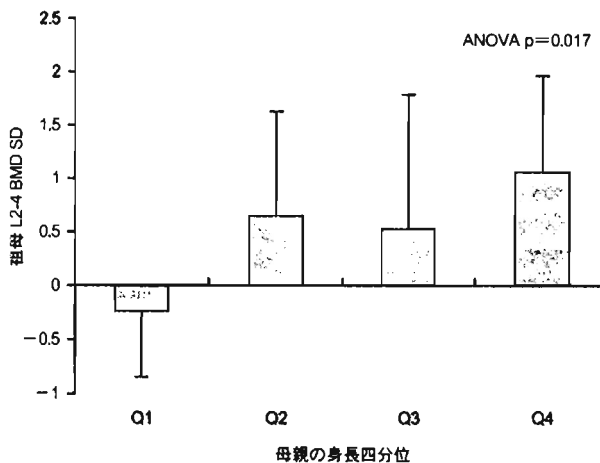


図6 母親の身長四分位区分による祖母の平均BMD SD値
母親の身長が最も低い第一区分では、祖母のBMD SD値はマイナスを示した。(文献19より)

れた。また祖母のBMDを予測する因子としては、母親の身長が有意に相関し、四分位における最も身長の低い群ではBMDのSD値は負の値を示したため、閉経前に低身長である母は、運動によりBMDを増加させておくことが骨粗鬆症の発症予防に重要であると考えられた。

まとめ

骨強度の70%の要因であるといわれているBMDを規定する因子には、遺伝的にプログラムされた先天的因子と、栄養や身体活動および紫外線照射などのライフスタイルに起因する後天的因子がある³²⁾。遺伝的因子としてはCDL1A1やSDSTおよびLRP5などが候補因子として挙げられており³³⁾、これらが同一である一卵性の双子研究では、BMDのうち60~80%が遺伝で規定されると報告³⁴⁾³⁵⁾されている。しかし閉経になると、双子であっても遺伝的相関性は7~19%に低下すると報告³⁶⁾されている。

我々の2つの家族内要因に関する研究¹⁸⁾¹⁹⁾により、母子間におけるBMDおよびライフスタイルに強い相関性が示された。また特に初経後の女子生徒のBMDには母親のBMDおよび自身の初経年齢、体重や身体活動が影響する可能性が示唆された。これらの中で体重および運動強度の管理は介入可能な指標である。

さらに3世代研究¹⁹⁾では、子と祖母のBMDおよびライフスタイルの相関性は一代代あくとほとんどなくなり、母と祖母のBMDの相関性は身長・体重の体格指標よりも遺伝的要因が薄いことが判明し

た。しかし介入法として、低身長の母親は閉経前であれば、身体活動によりBMDを増加させることが可能であることも示された。

以上より、ライフスタイルの管理を通じ、さらに高いBMDを獲得できる可能性があると考えられ、特に栄養充足下にある場合には身体活動の励行が骨粗鬆症の発症予防に重要であると考えられた。

文 献

- 1) Ilich JZ, Badenhop NE, Matkovic V: Primary prevention of osteoporosis: pediatric approach to disease of the elderly. *Women's Health Issues* 6 (4): 194-203, 1996
- 2) Carrié Fässler AL, Bonjour JP: Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 42 (4): 811-824, 1995
- 3) Bachrach LK: Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 12 (1): 22-28, 2001
- 4) Orito S, Kuroda T, Onoe Y et al: Age-related Distribution of Bone and Skeletal Parameters in 1,322 Japanese Young Women. *J Bone Miner Metab* 27 (6): 698-704, 2009
- 5) Southard RN, Morris JD, Mahan JD et al: Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 179: 735-738, 1991
- 6) Eastell R, Lambert H: Diet and healthy bones. *Calcif Tissue Int* 70: 400-404, 2002
- 7) Ondrak KS, Morgan DW: Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolescents. *Sports Med* 37: 587-600, 2007
- 8) Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M: Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 10: 675-682, 1995
- 9) Zhu K, Du X, Greenfield H et al: Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr* 92: 985-993, 2004
- 10) Lee WT, Leung SS, Ng MY et al: Bone mineral content of two populations of Chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 23: 195-206, 1993
- 11) Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF: The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int* 12: 887-894, 2001
- 12) Bradney M, Pearce G, Naughton G et al: Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 13: 1814-1821, 1998
- 13) McKay HA, Petit MA, Schutz RW et al: Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr*

- 136: 156–162, 2000
- 14) **Bakker I, Twisk JW, Van Mechelen W et al:** Ten-year longitudinal relationship between physical activity and lumbar bone mass in (young) adults. *J Bone Miner Res* **18**: 325–332, 2003
 - 15) **Courteix D, Jaffré C, Lespessailles E et al:** Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Int J Sports Med* **26**: 332–338, 2005
 - 16) **Krall EA, Dawson-Hughes B:** Heritable and lifestyle determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* **8**: 1–9, 1993
 - 17) **Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN et al:** Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc* **103**: 1320–1325, 2003
 - 18) **Kuroda T, Onoe Y, Miyabara Y et al:** Influence of maternal genetic and lifestyle factors on bone mineral density in adolescent daughters: A cohort study in 387 Japanese daughter-mother pairs. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* **27**: 379–385, 2009
 - 19) **Ohta H, Kuroda T, Onoe Y et al:** Familial correlation of bone mineral density, birth data and lifestyle factors among adolescent daughters, mothers and grandmothers. *J Bone Miner Metab*, in press
 - 20) **Bonjour JP, Theintz G, Buchs B et al:** Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 555–563, 1991
 - 21) **Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B et al:** Peak bone mass. *Osteoporos Int* **11**: 985–1009, 2000
 - 22) **Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D et al:** Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab* **83**: 358–361, 1998
 - 23) **Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C et al:** Environmental and genetic factors affecting bone mass. *Arthritis Rheum* **38**: 61–67, 1995
 - 24) **Margarey AM, Boulton TJ, Chatterton BE et al:** Familial and environmental influences on bone growth from 11–17 years. *Acta Paediatr* **88**: 1204–1210, 1999
 - 25) **Bounds W, Skinner J, Carruth BR et al:** The Relationship of Dietary and Lifestyle Factors to Bone Mineral Indexes in Children. *J Am Diet Assoc* **105**: 735–741, 2005
 - 26) **Rubin K, Schiruan V, Gendreau P et al:** Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr* **123**: 863–870, 1993
 - 27) **Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN:** Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporos Int* **1**: 56–60, 1990
 - 28) **Lutz J, Tesar R:** Mother-daughter pairs: spinal and femoral bone densities and dietary intakes. *Am J Clin Nutr* **52**: 872–877, 1990
 - 29) **Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd:** Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* **23**: 279–302, 2002
 - 30) **MacKelvie KJ, Khan KM, McKay HA:** Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? a systematic review. *Br J Sports Med* **36**: 250–257, 2002
 - 31) **Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E et al:** Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* **10**: 1303–1311, 1995
 - 32) 折茂 肇, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」, ライフサイエンス出版, 東京 (2006)
 - 33) **Kaufman JM, Ostertag A, Saint-Pierre A et al:** Genome-wide linkage screen of bone mineral density (BMD) in European pedigrees ascertained through a male relative with low BMD values: evidence for quantitative trait loci on 17q21–23, 11q12–13, 13q12–14, and 22q11. *J Clin Endocrinol Metab* **93** (10): 3755–3762, 2008
 - 34) **Seeman E, Hopper JL, Young NR et al:** Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol* **270**: E320–E327, 1996
 - 35) **Harris M, Nguyen TV, Howard GM et al:** Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density: a twin study. *Bone* **22**: 141–145, 1998
 - 36) **Arden NK, Spector TD:** Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res* **12**: 2076–2081, 1997
-



太田 博明 教授

略 歴

昭和 45 年 3 月 慶應義塾大学医学部卒業
 昭和 52 年 6 月 慶應義塾大学伊勢慶應病院産婦人科
 医長
 昭和 53 年 4 月 東京電力病院産婦人科副科長
 [昭和 55 年 7~9 月 米国ラ・ホーヤ癌研究所訪問研究
 員]
 平成 2 年 9 月 慶應義塾大学産婦人科診療医長
 平成 3 年 4 月 慶應義塾大学産婦人科専任講師
 平成 7 年 10 月 慶應義塾大学産婦人科助教授
 平成 12 年 2 月 東京女子医科大学産婦人科主任教授
 平成 22 年 4 月 国際医療福祉大学教授
 山王メディカルセンター・女性医療
 センター長

学会活動

日本骨粗鬆症学会 (副理事長, 学術委員会委員長, 平成
 14 年第 4 回学術集會会長, エストロゲンによる骨粗鬆症
 治療検討委員会委員長, 骨代謝マーカー検討委員会副委
 員長, あり方委員会委員, A-TOP 実行委員)
 日本骨代謝学会 (監事, 平成 22 年第 28 回学術集會会長,
 QOL 検討委員会委員, 臨床プログラム検討委員会委員,
 骨密度基準値設定委員会委員, 顎骨壊死検討委員会委員)
 日本骨形態計測学会 (理事, 平成 14 年第 22 回学術集會会

長, あり方委員会委員)

日本更年期医学会 (理事, 認定医, 平成 17 年第 10 回ワー
 クショップ会長, 平成 19 年第 22 回学術集會会長)

日本女性心身医学会 (理事, 平成 20 年第 37 回学術集會会
 長)

日本産科婦人科栄養・代謝研究会 (常任理事, 平成 18
 年第 30 回学術集會会長)

日本婦人科腫瘍学会 (評議員, 暫定指導医)

日本産科婦人科学会 (専門医, 代議員, 学術委員会委員,
 男女共同参画検討委員会委員, 平成 15 年第 105 回関東連
 合地方部会会長)

日本抗加齢医学会 (常務理事, 平成 21 年第 9 回総会会長,
 専門医)

日本思春期学会 (理事)

日本内分泌学会 (功労評議員, 専門医, 指導医)

日本心身医学会 (評議員, 学術委員会委員)

日本臨床細胞学会 (学術委員会委員, 専門医)

日本東洋医学会 (専門医)

日本がん治療認定機構 (暫定教育医)

日本臨床栄養学会 (女性栄養検討委員会委員)

受賞歴

東京女子医科大学 吉岡博人記念総合医学研究奨励賞
 (平成 20 年)

日本骨粗鬆症学会学術振興賞 (平成 17 年)

ノバルティス・メノポーズ・アワード (医学部門) (平成
 12 年)

日本更年期医学会学会賞 (平成 8 年)

日本臨床細胞学会 東京支部功労賞 (平成 3 年)

そ の 他

日本学術会議連携会員, 日本骨粗鬆症財団理事, HAP
 副理事長・事務局長, 宇宙航空研究開発機構顧問医, 医薬
 品医療機器総合機構専門委員, 東京都医師会母体保護法
 指定医審査委員会委員, 牛乳乳製品健康科学会議委員,
 SERM 編集主幹, Journal of Bone and Mineral Metabo-
 lism Advisory Board, FIGO (International Federation
 of Gynecology and Obstetrics) Advisory Panels

主な研究領域

ウィメンズ・ヘルス (骨粗鬆症, メタボリックシンドローム,
 生活習慣病, 婦人科悪性腫瘍, 更年期障害など)